

Interações dos Anestésicos Halogenados*

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹

Vale NB - Pharmacological Interactions of Halogenated Anesthetics

KEY WORDS: INTERACTIONS: halogenated anesthetics

A moderna cirurgia deve parte de seu atual avanço anestésicos halogenados: o hidrocarboneto halotano (HAL) e os éteres enflurano (ENF), isoflurano (ISO), sevoflurano (SEVO), desflurano (DES). Sua inalação assegura plena e reversivelmente a tetralogia básica da anestesia geral: analgesia, amnésia, miorelaxamento e estabilidade autonômica. Os halogenados apresentam diferenças em sua cinética e em sua farmacodinâmica (escala de-crescente):

- a) potência analgésica (CAM) - HAL>ISO>ENF>SEVO>DES;
- b) rapidez de indução e despertar - DES>SEVO>ISO>ENF>HAL;
- c) qualidade de indução inalatória - HAL>SEVO>ISO>DES;
- d) miorelaxamento - ISO=SEVO=DES>ENF>HAL;
- e) elevado custo financeiro - DES>SEVO>ISO>ENF>HAL.

A inexistência de um anestésico ideal se contrapõe ao aforismo do Miguel Couto: “Em medicina, onde há abundância, existe a penúria”. A partir da década de 50 predomina anestesia balanceada em que a associação de anestésicos gerais e adjuvantes procura garantir indução segura, manutenção intra-operatória estável e reversão não tempestuosa cuja tranquilidade se estenda ao pós-operatório. Mesmo administrando-se um anestésico ideal não se pode dispensar o conhecimento clínico do profissional, bem como o emprego de monitorização mínima adequada. As associações programadas e as eventuais interações medicamentosas podem trazer benefícios, mas também podem representar sérios riscos para o equilíbrio homeostático do paciente, sobretudo se os mecanismos farmacológicos básicos não são do conhecimento do anestesiológico. As respostas indesejáveis estão relacionadas sobretudo à depressão aguda do sistema nervoso central (SNC) com perda dos reflexos de proteção, além de desequilíbrio hemodinâmico que podem assumir proporções catastróficas se não forem corrigidas a tempo. Excluimos as interações do metoxiflurano desta revisão, em função do atual desuso desse éter halogenado (alto risco de nefrotoxicidade flúor-dependente).

Outras variáveis podem favorecer o incremento de interações medicamentosas no ato anestésico: 1) Lançamento incessante de novos insumos farmacológicos pela indústria farmacêutica; 2) Paciente idoso que ingira mais de 4

* Trabalho realizado no Depto de Biofísica e Farmacologia da Disciplina de Farmacologia-CB - UFRN

¹ Prof Adjunto e Co-responsável CET- NATAL

Correspondência para Nilton B do Vale
Av Getúlio Vargas 550/201 (Petrópolis)
59012-360 NATAL - RN

Apresentado em 11 de março de 1994
Aceito para publicação em 06 de abril de 1994

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

medicamentos/dia; 3) Paciente com estado físico ASA III e IV que se submeta a cirurgias complexas; 4) Paciente de UTI com uso de mais de 15 medicamentos/dia; 5) Pré-Anestesia. As interações podem ser divididas em três categorias, segundo a fase farmacológica determinante:

1. Farmacêutica - Incompatibilidade física ou química;
2. Farmacocinética - Alteração no trânsito do medicamento nos vários compartimentos do organismo (absorção, distribuição, armazenamento, metabolismo e excreção).
3. Farmacodinâmica - Modificação da susceptibilidade à droga, da concentração no local de ação à resposta final.

Na realidade, o efeito final do halogenado inalatório depende da relação multifatorial custo/benefício a partir de fatores determinantes ligados ao paciente (idade, doença genética, alimento, ritmicidade biológica etc), ao ambiente hospitalar (infecção, temperatura, poluição, variação circadiana e sazonal etc) e ao anestesiológico (Vide quadro I).

Didaticamente, a relação final entre as drogas envolvidas na interação medicamentosa pode ser classificada como:

- a) Sinérgica: efeito (A + B) > efeito de A e B
Aditiva: efeito de (A + B) = efeito de A + efeito de B
Potencializada: efeito de (A + B) > efeito de A + efeito de B
- b) Antagônica: efeito de (A + B) < efeito de A + efeito de B

Neste trabalho de revisão destinado principalmente aos iniciantes em anesthesiologia, foram relacionadas as interações farmacológicas mais freqüentes na anestesia inalatória com os halogenados.

Quadro I - Fatores Intervenientes no Efeito dos Halogenados

1. Ambiente Hospitalar

-Infecção do Material de Ventilação:

Risco de contaminação das vias aéreas superiores

-Temperatura:

Hipertermia: ↑ CAM; ↑ consumo de halogenados (+ DES)

Hipotermia: menor CAM

-Poluição:

Traços de HAL na S.O. elevam risco de aborto

-Variação Circadiana

Maior potência noturna do HAL

2. Paciente

-Idade

Criança: ↑ CAM; Boa indução inalatória: HAL ou SEVO; anestesia ambulatorial: DES

Idoso: Menor CAM; maior risco de interação medicamentosa

-Sexo

Gravidez: ↓ CAM

-Genética

Disautonomia Familiar (Riley-Day)-Hipersensibilidade a HAL

Hipertermia Maligna - facilitada por halogenado (+ HAL)

-Doenças

Hepatite - contra-indica HAL

Insuficiência Hepática - prolonga efeito do HAL

Insuficiência Renal - maior nefrotoxicidade do ENF

Epilepsia contra-indica o ENF

Obesidade: ↑ toxicidade ENF > SEVO > HAL

Acidose Metabólica e Hiponatremia: ↓ CAM

Hipernatremia: ↑ CAM

Neurocirurgia: preferir ISO > SEVO

Anestesia Ambulatorial: preferir DES

Asma Brônquica: preferir HAL > ISO

Segundo vários autores: 1-11.

INTERAÇÕES DA FASE FARMACÊUTICA

A incompatibilidade farmacêutica pode modificar a bioavaliabilidade dos líquidos voláteis halogenados, tendo conseqüências desfavoráveis para o ato anestésico. O controle de incompatibilidades físico-químicas é de grande importância em sua biodisponibilidade, bem como na prevenção de eventual iatrofarmacogenia ou reações idiossincrásicas. (Vide tabela I).

INTERAÇÕES NA FASE FARMACOCINÉTICA

Têm importância clínica o deslocamento da fração conjugada à proteína plasmática com conseqüente aumento da fração livre ativa, bem como a integridade da função pulmonar na absorção e eliminação dos halogenados. Em relação à taxa de biodegradação, as interações pouco dizem respeito ao DES e ISO com 0,02 a 0,2% de metabolização hepática, respectivamente. As interações de metabolismo são mais importantes em relação ao HAL (20 a 40% de metabolização hepática); em segundo plano, o ENF e SEVO (2% de metabolização) (Vide tabelas II e III).

INTERAÇÕES NA FASE FARMACODINÂMICA

Por sua atividade predominantemente depressora da membrana celular, os anestésicos halogenados interagem com outras drogas no transoperatório por mecanismos diferentes, podendo ter seus efeitos finais potencializados ou bloqueados. Os efeitos adversos devem ser evitados ou minimizados. O conhecimento técnico-farmacológico das interações pelo anestesiológico, seja por sua experiência ou embasamento científico, seja por simples listagem de computador, é essencial para que sejam tomadas medidas profiláticas ou curativas imediatas e apropriadas. As interações dos halogenados

Tabela I - Interações dos Halogenados na Fase Farmacêutica

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
HAL + cal sodada	↑ CF ₂ +CBrCl	Toxicidade humana?
ISO + cal sodada	cal seca adsorve isoflurano	evitar alto fluxo (overdose)
SEVO + cal sodada	composto A	incompatibilidade
HAL + borracha	fácil saturação	↓ dose após a 1ª. anestesia
DES + borracha	baixa adsorção	não altera indução
HAL + plástico	timol é corrosivo (aditivo)	↓ vida útil do vaporizador
Halog + luz	↓ biovalidade	usar frasco âmbar

Segundo vários autores: 1-5, 8-10.

Tabela II - Interação: Absorção, Distribuição e Eliminação

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
HAL+ N ₂ O	efeito do 2º gás	Indução mais rápida
ISO+ N ₂ O		
ENF+ Diazepam	↑ fração livre	↓ dose
HAL+ BUPI + DZP	eleva nível sérico do anest local	Monitorar função cardiovascular
HAL+ quetamina	↓ depuração renal	↓ dose
Halog + CO ₂	taquipnéia	Despertar mais rápido

Segundo vários autores: 1-3, 8-10, 12-16.

Tabela III - Interação Farmacocinética: Metabolismo Hepático (HAL > ENF > SEVO > ISO > DES)

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
HAL + fenobarbital	↑ trifluoracético (indução enzimática)	Hepatite
HAL + haloperidol	associação com SCh	Hipertermia Maligna
HAL + cimetidina	menor metabolismo (bloqueio enzimático)	↓ dose de manutenção
HAL + propranolol	↓ fluxo sanguíneo hepático	↓ dose de manutenção
ENF + isoniazida	↑ trifluoroacético	
	↑ flúor sérico	Nefrotoxicidade
ENF + fenobarbital	hepatotoxicidade	preferir ISO-DES
ENF + paracetamol	menor metabolismo	-

podem ocorrer com os anestésicos gerais (endovenosos ou inalatórios), anestésicos locais, bloqueadores neuromusculares, agonistas ou antagonistas autonômicos, drogas de abuso social, fármacos de atividade cardiovascular, antidepressivos, broncodilatadores e tocolíticos (Vide tabelas de IV a X).

O número crescente de interações demonstra que a diversidade na resposta farmacológica não pode ser imputada apenas à variabilidade biológica. A modificação no efeito da droga em função das interações transoperatórias pode levar a desfechos catastróficos, como por exemplo: parada cardíaca com descebração, convulsão, hepatite, insuficiência renal, hipertermia maligna, entre outros. Na prática anestesiológica com os anestésicos halogenados, algumas interações, como a potenciação do miorelaxamento do curare, da

analgesia dos opióides, da sedação dos agentes hipnóticos, bem como o efeito do segundo gás podem ser utilizadas em favor do paciente. Assim, uso transoperatório de adrenalina pode alijar o efeito hipnótico do tiopental em favor dos benzodiazepínicos ou do etomidato na indução combinada com HAL; uso crônico de fenfluramina ou anfetamínicos (anoréticos) contraindicaria uso de HAL como anestésico-base. Atenção especial deve ser dada aos usuários de drogas ilícitas, antidepressivos e anti-hipertensivos simpaticoplégicos, pois tanto o uso agudo, quanto sua suspensão abrupta podem determinar hiperatividade simpática, favorecendo o desequilíbrio hemodinâmico durante a anestesia com halogenados. Finalmente, a pesquisa incessante e o conhecimento das principais interações intra-operatórias são indispensáveis ao anestesiologista para emprego seguro dos

Tabela IV - Farmacodinâmica: Interação com Anestésicos Gerais e Locais

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
HAL + Éter	Mistura Azeotrópica	↓ dosagem
Halog + N ₂ O	↓ CAM ↑ metabolismo SNC ↑ fluxo sanguíneo cerebral ↑ risco de embolia gasosa ↑ arritmia AV juncional	evitar em paciente com má perfusão cerebral e coronariana
Halog + Midazolam	↓ CAM	↓ dose
Halog + Fentanil	↓ CAM (μ_1 - μ_2)	↓ dose e controlar apnéia pós-operatória
ENF + Tiopental	facilita arritmia por adrenalina (A)	Evitar indução com barbiturato ou reduzir dose de A
ISO + propofol	↑ vasodilatação	controlar PA
HAL + quetamina	↑ efeito inotrópico	↓ dose; risco de arritmias
Halog + lidocaína	↓CAM anti-arrítmico	reduzir dose; controlar efeito de adrenalina
HAL + bupivacaína	↑ cardiotoxicidade	↓ dose

Segundo vários autores: 3, 6, 10, 14, 23-28.

Tabela V - Farmacodinâmica: Interação com os Bloqueadores Neuromusculares (BNM)

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
Halog + BNM competitivo	↑ relaxamento DES=SEVO=ISO>ENF>HAL	↓dose
Halog + d-tubocurarina	bloqueio ganglionar	monitorar PA
Halog + galamina	bloqueio vagal M ₂ (taquicardia)	monitorar FC
HAL + pancurônio	simpaticomimético (taquiarritmias)	monitorar FC e PA
HAL + SCh	bradicardia (criança) taquicardia (idoso)	ECG

Segundo vários autores: 1-3, 9, 10, 29-31.

Tabela VI - Farmacodinâmica: Drogas de Atividade Autonômica

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
Halog + prostigmina	anticolinesterásico	atropinizar
Halog + fisostigmina	anticolinesterásico "antídoto" (SNC)	"despertador" (sem uso clínico)
HAL + atropina	bloqueio muscarínico	profilaxia da bradicardia (criança)
HAL + pilocarpina	antiglaucatoso	bradicardia (atropinizar)
Halog + adrenalina	arritmias (β) DES=SEVO<ISO<ENF<HAL	limitar dose (1:150000) (intervalo < 10 min)
HAL+ fenilefrina	arritmogênico-hipertensor (agonista α)	preferir DES, SEVO ou ISO
HAL + metaraminol	estimulante $\alpha > \beta$ (arritmogênico)	monitorar - ECG
HAL + efedrina	adrenérgico misto (adrenérgico)	monitorar - ECG
Halog + l-dopa	β -estimulante libera NE	monitorar PA e FC
Halog + droperidol	/ bloqueio α	
Halog + prazosin	/ bloqueio α_1	monitorar PA
Halog + fentolamina	/ (hipotensão)	
Halog + clonidina	/ agonista α_2	monitorar PA
Halog + metildopa	/ (hipotensão)	
HAL + timolol (antiglaucoma)	bloqueador β : hipotensão bradicardia resiste à atropina	monitorar PA, ECG, SpO ₂
Halog + terbutalina	tocolítico (β) taquiarritmias	monitorar PA e FC

Segundo vários autores: 1-5, 8-10, 14, 32-38.

Tabela VII - Farmacodinâmica: Drogas de Abuso Social

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
HAL + álcool	alcoolemia aguda etilismo crônico	↓ dose tolerância cruzada
HAL + dissulfiram	↓ aldeído desidrogenase (arritmias)	contra-indicação
HAL + cocaína	estimulante α_1 inotropismo negativo	contra-indicação
HAL + maconha Halog + anorexígeno	↓ CAM, taquicardia	monitorizar - ECG
HAL + anfetamina (crônico)	↓ receptor β do miocárdio=parada cardíaca	contra-indicação
HAL + fenfluramina	parada cardíaca	contra-indicação
HAL + "cola-de-sapateiro"	↓ CAM	contra-indica vasopressor

Segundo vários autores: 9, 10, 39-41.

Tabela VIII - Farmacodinâmica: Anti-Arritmico/Anti-Hipertensivo

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
HAL + amiodarona Bloqueadores β	cardiodepressão	contra-indicação
HAL + propranolol	cardiodepressão < perfusão hepática	contra-indicação
HAL + timolol	hipotensão	
ISO + labetalol	bradiaritmias	resiste à atropina
Antagonistas de Canais de Ca ⁺⁺ HAL + verapamil	(↓ CAM) bradicardia assistolia	contra-indicação ISO<HAL=ENF
ENF + diltiazem	bloqueio AV	contra-indicação
ISO + nifedipine	hipotensão	↓ dose
ISO + amrinona	cardiodepressão	contra-indicação
ISO + nitroprussiato	relaxamento vascular	↓ dose

Tabela IX - Farmacodinâmica: Antidepressivos

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
Antidepressivos Tricíclicos:		
ENF + amitriptilina	arritmias; convulsão	contra-indicação
ISO + amitriptilina	taquicardia	↓ dose
HAL + N ₂ O + Doxepina	bigeminismo	contra-indicação
HAL + imipramina	arritmias	contra-indicação
IMAO:		
HAL + pargilina	hipotensão	↓ dose

Segundo vários autores: 10, 47-50.

Tabela X - Farmacodinâmica: Broncodilatadores - Tocolíticos

Droga Interação	Farmacologia	Conseqüência Anestésica
Metilxantinas		
HAL + Aminofilina	arritmias (criança)	monitorar - ECG
Agonistas β_2		
HAL + adrenalina	arritmias	"Princípios de Katz"
HAL + terbutalina (SC)	extrassístoles	Monitorar PA - ECG Usar ISO ou ENF

Segundo vários autores: 32, 38, 51.

novos e dos velhos anestésicos halogenados.

Vale NB - Interações dos Anestésicos Halogenados

UNITERMOS: INTERAÇÕES: anestésicos halogenados

REFERÊNCIAS

- Christensen LQ, Bonde J, Kampmann JP - Drugs interactions with inhalational anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993; 37: 231-244.
- Grogono AW, Seltzer JL - A guide to drug interactions in anaesthetic practice. *Drugs*, 1980; 19: 279-291.
- Halsey MJ - Drugs interactions in anaesthesia. *Br J Anesth*, 1987; 59: 112-123.
- Sear JW - Practical treatment recommendations for the safe use of anesthetics. *Drugs*, 1992; 43: 54-68.
- Nocite JR - Novos anestésicos inalatórios. *Rev Bras Anesthesiol*, 1992; 42: 387-392.
- Rapp SE, Conahan TJ, Pavlin DJ, Levy WJ, Hautman B, Lecky J, Luke J, Nessly ML - Comparison of desflurane with propofol in outpatients undergoing peripheral orthopedic surgery. *Anesth Analg*, 1992; 75: 572-579.
- Doi M, Ikeda K - Airway irritation produced by volatile anesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth*, 1993; 40: 122-126.
- Marshall BE, Longnecker DE - General anesthetics, em: AG Gilman, TW Rall, AS Nies, P Taylor (ed) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Pergamon Press, N York, 1990.
- Katzung B - *Farmacologia Basica e Clínica*. Lange, 1994
- Mueller RA, Lundberg DBA - *Manual of drug interactions for anesthesiology*, Churchill Livingstone, N York, 1988.
- Vale NB, Magalhães Fo E - A anestesia e o tempo, em: JD Silva Neto, NB Vale. *Controvérsias em Anestesiologia*. Liv Edit Atheneu, Rio, 1990.
- Wood M - Pharmacokinetic drugs interactions in anaesthetic practice. *Clin Pharmacokinet*, 1991; 21: 285-307.
- Giaufre E, Bruguerolle B, Morrison-Lacombe G, Rousset-Rouvière B - The influence of diazepam on the plasma concentration of bupivacaine and lignocaine after caudal injection of a mixture of the local anesthetics in children. *Br J Clin Pharmacol*, 1988; 26: 116-118.
- Johnston RR, Eger II EI, Wilson CA - A comparative

- interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg*, 1976; 55: 709-71.
15. White PF, Johnston RR, Pudwill CR - Interaction of ketamine and halothane in rats. *Anesthesiology*, 1975; 42: 179-186.
 16. Dale O, Nilsen OG - Displacement of some drugs from human serum proteins by enflurane, halothane and their major metabolites. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 535-542.
 17. Carpenter RL, Eger II EI, Johnson BH, Unadkat JD, Sheiner LB - The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology*, 1986; 65: 201-205.
 18. Motuz DJ, Watson WA, Barlow JC, Velasquez NV, Schentag JJ - The increase of urinary alanine aminopeptidase excretion associated with enflurane anesthesia is increased further by aminoglycosides. *Anesth Analg*, 1988; 67: 770-774.
 19. Mazze RI, Sievenpiper TS, Stevenson J - Renal effects of enflurane and halothane in patients with abnormal renal function. *Anesthesiology*, 1984; 60: 161-163.
 20. Mazze RI, Woodruff RE, Heerdt ME - Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology*, 1982; 57: 5-8.
 21. Wood M, Uetrecht J, Phythyon JM, et al - The effect of cimetidine on anesthetic metabolism and toxicity. *Anesth Analg*, 1986; 65: 481-488.
 22. Hanna AN, McDonald JS, Miller Jr CH, Couri D - pretreatment with paracetamol inhibits metabolism of enflurane in rats. *Br J Anaesth*, 1989; 62: 429-433.
 23. Atlee JL, Roberts FL - Thiopental and epinephrine-induced dysrhythmias in dogs anesthetized with enflurane or isoflurane. *Anesth Analg*, 1986; 65: 437-443.
 24. Bertrix L, Timour RI, Mazze RI, Fileysz M, Samii K, Faucon G - Adverse interaction between bupivacaine and halothane on ventricular contractile force and intraventricular conduction in the dog. *Anesth Analg*, 1991; 73: 434-440.
 25. Murray DJ, Mehta MP, Forbes RB - The additive contribution of nitrous oxide to isoflurane MAC in infants and children. *Anesthesiology*, 1991; 75: 186-, 190.
 26. Eger II EI, Lampe GH, Wauk LZ, Whitendale P, Cahalan MK, Donegan JH - Clinical Pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg*, 1990; 71: 575-585.
 27. Eger II EI - Desflurane animal and human pharmacology: Aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesth Analg*, 1992; 75: S3-S9.
 28. Inagaki Y, Sumikawa K, Yoshiya I - Anesthetic interaction between midazolam and halothane in humans. *Anesth Analg*, 1992; 76: 613-617.
 29. Mirakhur RK - Newer neuromuscular blocking drugs. An overview. *Drugs*, 1992; 44: 182-189.
 30. Agoston S, Vandenbrom RHG, Mark J, Wierda KH - Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1992; 22: 94-115.
 31. Ostegaard D, Engbaek J, Viby-Mogensen J - Adverse reactions and interactions of the neuromuscular blocking drugs. *Med Toxicol Adverse Drug*, 1989; 4: 351-358.
 32. Katz RL, Katz GJ - Surgical infiltration of pressor drugs and their interaction with volatile anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1966; 38: 712-718.
 33. Kesecioglu J, Ruperht J, Telci L, Dzoljic M, Erdmann W - Effect of aminophylline and physostigmine on recovery from nitrous oxide-enflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1991; 35: 616-620.
 34. Van Der Spek AF, Hantler CB - Phenylephrine eye drops and anesthesia. *Anesthesiology*, 1986; 64: 812-814.
 35. Tucker WK, Backstein AD, MUnson ES - Comparison of arrhythmic doses of adrenaline, metamizol, ephedrine and phenylephrine during isoflurane and halothane anesthesia in dogs. *Br J Anaesth*, 1974; 46: 392-396.
 36. Craythorne NWB, Huffington PE - Effects of propranolol on cardiovascular response to cyclopropane and halothane. *Anesthesiology*, 1966; 27: 580-583..
 37. Mishra P, Calvey TN, Willians NE, Muray GR - Intraoperative bradycardia and hypotension associated with timolol and pilocarpine eye drops. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 879-899..
 38. Richards W, Thompson J, Lewis G, Levy DS, Church JA - Cardiac arrest associated with halothane anesthesia in a patient receiving theophylline. *Ann Allergy*, 1988; 61: 83-84.
 39. Cremonesi E - Interação da cocaína com anestesia. Relato de um caso. *Rev Bras Anesthesiol*, 1977; 27: 337.
 40. Vale NB - Cocaína e Anestesia: Interface do uso médico e não-médico. *Rev Bras Anesthesiol*, 1992; 42: 103-105.
 41. Bennet JA, Eltringham RJ - Possible danger of anaesthesia in patients receiving fenfluramine. *Anaesthesia*, 1977; 32: 8-13.
 42. Marcus FI - Drugs interactions with amiodarone.

- Am Heart J, 1988; 106: 924-929.
43. Makela VHM, Kapur PA - Amrinone and verapamil-propranolol induced cardiac depression during isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology*, 1987; 66: 792-797.
 44. Toivonem J, Virtanen H, Kaukinen S - Labetalol attenuates the negative effects of deliberate hypotension induced by isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992; 36: 84-88.
 45. Hantler CB, Wilton N, Lerner DM, Hill AE, Knight PR - Impaired myocardial conduction in patients receiving diltiazem therapy during enflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1987; 67: 94-96.
 46. Atlee JL, Hamann SR, Brownlee SW, Kreigh C - Conscious state comparison of effect of the inhalation anesthetics and diltiazem, nifedipine, or verapamil on specialized atrioventricular conduction times in spontaneously beating dog hearts. *Anesthesiology*, 1988; 68 (5): 19-528.
 47. Sprague DH, Wolf S - Enflurane seizures in patients taking amitriptyline. *Anesth Analg*, 1982; 61: 67-68.
 48. Brandt L, Kormann J - Volatile anesthetics and tricyclic antidepressives. *Anaesthetist*, 1986; 35: 177-183.
 49. Tung A, Chang JL, Garvey E, Bleyaert A - Tricyclic antidepressants and cardiac arrhythmias during halothane-pancuronium anesthesia. *Anesth Analg*, 1981; 28: 44-48.
 50. Wong KC, Puerto AX, Puerto BA, Blatnick RA - Influence of imipramine and pargyline on the arrhythmogenicity of epinephrine during halothane, enflurane or methoxyflurane anesthesia in dogs. *Life Sci*, 1980; 27: 2675-2678.
 51. Thiagaraj S, Grynsztejn M, Lear L, Azar I - Ventricular arrhythmias after terbutaline administration to patients anesthetized with halothane. *Anesth Analg*, 1986; 65: 417-418.